



4^e COLLOQUE VERS UNE RECHERCHE SPÉCIFIQUE SUR LE CANCER DES ENFANTS

Palais du Luxembourg
Samedi 28 janvier 2017

Organisé par Imagine for Margo – animation Thierry Guerrier

- Synthèse -

De nouveaux programmes de recherche ont démarré pour lutter contre les cancers pédiatriques. Continuons à nous mobiliser pour accélérer l'accès aux nouveaux médicaments.

Pr Gilles Vassal, Président d'ITCC, et Directeur de la Recherche clinique à Gustave Roussy nous a présenté **les nouveaux programmes de recherche européens** qui **vont bouleverser la médecine de précision** ; MAPPYACTS, ouvert fin 2015, permet le séquençage à haut débit des tumeurs des enfants en rechute (quel que soit le type de tumeur), et ce séquençage sera aussi réalisé dès le diagnostic pour les tumeurs à haut risque grâce au programme MICCHADO qui ouvrira mi 2017.

Mieux comprendre les anomalies des tumeurs permettra de mieux cibler les traitements et proposer des médicaments innovants aux enfants en rechute grâce à AcSé-ESMART, unique au monde dans les cancers des enfants (ouvert en août 2016).

« Mais pour accélérer la Recherche, il faut plus d'investissement, plus de médicaments, des médicaments disponibles plus tôt, et pour plus d'enfants.

Pour progresser, il faut travailler avec les industriels qui développent les médicaments, dans une logique non compétitive. »

Le Dr Olivier Delattre, Directeur délégué à la recherche médicale à l'Institut Curie, nous a donné plusieurs exemples montrant que **« La recherche sur les cancers de l'enfant a un impact majeur sur les cancers des adultes. »**

Par ailleurs, les programmes nouveaux vont constituer une source d'informations scientifiques majeures pour la recherche fondamentale. Cela permettra par exemple de mieux comprendre pourquoi un enfant a bien répondu à un traitement ou au contraire a résisté.

*« N'oublions pas qu'aujourd'hui, lorsque l'on fait un portrait moléculaire de la tumeur à un enfant, dans 60% des cas, l'on ne trouve pas d'anomalie pour proposer un traitement. Dans 40% des cas, il y a des altérations mais ce n'est pas pour cela que le médicament va être efficace. Il faut augmenter l'accès aux médicaments pour ces 40% de patients et il faut que l'on trouve plus de cibles pour les premiers 60%.
Pr. Gilles Vassal*

Pr André Baruchel, chef du service immuno-hématologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, a présenté le fonctionnement des **CAR T Cell et leurs résultats remarquables sur les leucémies** ;

Traitée en Avril 2012, une petite fille est toujours vivante après 5 ans alors qu'il ne lui restait que 3 mois à vivre.

Une autre enfant à Robert Debré traitée il y a 7 mois est en rémission complète et est retournée à l'école.

Mais la question reste de pouvoir contrôler la rechute et arriver à une guérison complète. La recherche est en cours.

Comme il s'agit de traitement spécifique à chaque individu, le coût du traitement est très élevé.

Par ailleurs, **les lourdeurs administratives et réglementaires tant au niveau national qu'au niveau européen ont failli bloquer l'accès à un essai récent pour les patients français.**

La Norvège a mis 2,5 mois pour les autorisations alors qu'il a fallu 7 mois à la France qui n'a donc pu intégrer que 5 enfants dans un essai très prometteur de Novartis.

Même si l'essai ESMART a été un vrai succès de mise en route rapide, plusieurs exemples ont été soulevés de lourdeurs administratives.

Ainsi, le laboratoire Roche France (filiale qui recrute le plus dans les essais cliniques en Europe) constate depuis quelques mois, que les lenteurs augmentent et que la France perd en compétitivité, il faut que cela change afin de garder la recherche en France.

On voit aussi émerger de nouveaux pays comme la Corée du sud ou l'Australie où l'on peut ouvrir des essais en 2 semaines.

La Biotech française Cellectis qui développe les Car T Cell a choisi de s'installer en Angleterre pour des raisons essentiellement réglementaires.

Le tirage au sort des CPP (Comité de Protection des Personnes) est une mesure récente qui inquiète les professionnels car les essais vont être évalués par des non spécialistes de l'oncologie pédiatrique.

D'après le Pr Norbert Ifrah, la frilosité des autorités à écourter les délais d'autorisations viendrait entre autres causes des différents scandales sanitaires survenus en France : **« La France a sur-interprété le principe de précaution. »**

Table ronde 1 - Accélérer l'innovation : chercher plus, chercher autrement

Comment le laboratoire Roche permet-il d'accélérer la recherche ?

Leila Kockler, Directeur médical tumeurs solides chez Roche nous a présenté l'initiative iMATRIX (étude de phase I-II) qui met à disposition des enfants les molécules en développement de Roche.

90 enfants sont inclus au protocole iMATRIX en Europe et aux Etats –Unis, dont 18 en France.

Ce « master protocole » va accélérer l'évaluation des molécules et est complémentaire à eSMART .

Qu'en est-il de l'immunothérapie en pédiatrie ?

Dr Aurélien Marabelle, Directeur scientifique immunothérapie à Gustave Roussy, nous explique que *« l'immunothérapie cible le système immunitaire, avec l'objectif de casser la tolérance immunologique contre le cancer et d'aider l'organisme à réagir contre la maladie. »*

Ces médicaments marchent dans des situations précises (nombreuses mutations dans le génome, infiltrations immunitaires) que l'on ne retrouve pas toujours dans les cancers pédiatriques

Des recherches sont en cours avec les essais actuels pour savoir quelles tumeurs pédiatriques vont pouvoir bénéficier de ces nouveaux traitements.

« Il y a des indications tumorales de l'enfant qui sont proches des adultes, notamment dans les lymphomes, les lymphomes de Hodgkin, qui vont bénéficier probablement de ces médicaments. »

Pr Norbert Ibrah, Président de l'INCa, a présenté le programme PAIR (programme d'action intégré de recherche) pédiatrique dont l'appel d'offre a été lancé afin de développer la recherche fondamentale et faire émerger des programmes transversaux et collaboratifs entre différentes équipes.

Dr Gudrun Schleiermacher, Pédiatre oncologue à l'Institut Curie

*« **Nous sommes au début d'une nouvelle époque.** Nous avons des moyens et des technologies dont nous ne pouvions rêver il y a 10 ans. Nous avons maintenant les moyens d'établir les caractérisations moléculaires et immunologiques dès le diagnostic pour les tumeurs à haut risque. »* MICCHADO va permettre de comprendre comment et pourquoi les tumeurs à haut risque évoluent pendant le traitement. Nous espérons ainsi pouvoir à terme changer les traitements de 1^{ère} ligne. Nous espérons pouvoir inclure les premiers patients d'ici l'été. »

A l'issue de cette 1^{ère} partie, les axes d'actions sont :

- travailler avec les instances réglementaires et ministérielles nationales pour réduire et respecter les délais administratifs (ANSM, INCa, Ministère...)
- proposer de revoir le système du tirage au sort des CPP
- mettre en place avec les laboratoires des systèmes de priorisation des molécules potentiellement les plus efficaces chez l'enfant (réunion prochaine à l'EMA)
- développer la recherche fondamentale face aux opportunités nouvelles issues des séquençages.

Médecine de précision : les enjeux de la transformation

Le Pr. Yves Lévy, Président Directeur Général de l'INSERM, Président d'Aviesan, nous a présenté le rapport « **France génomique 2025** » remis en juin 2016, au Premier Ministre Manuel Valls. Ce plan consiste à développer sur le territoire français les séquençages de génomes et permettre à la France de consolider sa place de leader dans le domaine de la médecine personnalisée.

« Le prisme que nous avons choisi et notre philosophie c'est d'être proche du patient pour l'accès au diagnostic et l'équité de l'accès au diagnostic génétique. »

Le plan repose sur un maillage sur tout le territoire avec 12 plateformes de séquençages, un collecteur d'analyse de données centralisé, et un centre chargé de donner les standards du prélèvement à l'analyse.

Le plan tient compte aussi des conséquences de la médecine de précision, notamment sur le consentement, le stockage et la sécurité des données, la formation à l'analyse rapide des données, et le remboursement des médicaments.

Sophie Six, maman d'Emmie-Lisa, décédée il y a quelques mois, nous a interpellé, par son bouleversant témoignage, sur les enjeux de la médecine de précision avec notamment les difficultés d'accès à l'information sur les essais, de communication avec les médecins et l'urgence qu'il y a à agir rapidement à la rechute.

« Un papa et une maman ne peuvent pas se résoudre à laisser la maladie balayer leur enfant. »

« En tant que parents, nous retiendrons la rapidité de l'évolution de la maladie, et l'urgence, l'urgence avec laquelle il faut agir durant chaque jour qui nous est donné. »

« Il est urgent d'organiser des séquençages génétiques tumoraux plus précoces pour tous les enfants. Il est urgent d'accélérer la recherche en cancérologie pédiatrique afin d'optimiser les traitements. Il est urgent de préparer cette transformation tous ensembles. »

Anticiper et gérer les changements en cours

Faciliter l'accès aux essais cliniques :

Chercheur en sociologie, Sylvain Besle, Gustave Roussy, nous montre, au travers de l'étude Egalican 2 sur l'égalité d'accès dans les essais de phase précoce, l'importance du médecin référent : *« L'origine de votre médecin explique entièrement le fait que vous allez être inclus dans un essai ou pas. »*

Une bonne coordination entre les centres est aussi essentielle pour bien gérer les patients et ne pas perdre de temps.

Suivre ces essais maintenant permettra d'anticiper certaines problématiques sociales qui pourraient se poser dans l'avenir.

Il est donc essentiel que les médecins sur tout le territoire ainsi que les familles puissent avoir facilement connaissance des essais cliniques et que les patients puissent y accéder sans que cela n'entraîne de dépenses inconsidérées pour les familles.

Le projet U-LINK initié récemment grâce au laboratoire BMS devrait répondre à ces problématiques.

Co-piloté par le Dr Jean Michon, Président de la SFCE, Institut Curie, et par l'UNAPECLE, le projet U-link a pour but de :

- Créer une base de données regroupant l'information sur tous les essais cliniques existant, facilement accessible pour les médecins partout en France et pour les parents.

- Organiser des partenariats privés (SNCF, Air France, Accor...) afin de faciliter le transport et l'hébergement des patients

« Entendre que le traitement auquel votre enfant pourrait avoir accès se situe à 800km ça complique beaucoup les choses. Mais de savoir par contre que l'accès est rendu possible par de l'entraide (...) c'est quelque chose qui peut faire abattre des barrières. Et c'est dans ce sens-là que cet élan de solidarité est très important. »

Dr Jean Michon.

Préparer les médecins aux changements liés à la médecine de précision

Une initiative a été lancée récemment par le Dr Dominique Valteau-Couanet, au sein du Conseil Scientifique de la SFCE pour permettre d'organiser au mieux la prise en charge des patients, partager la connaissance et les informations au sein des pédiatres oncologues, enseigner la meilleure façon d'annoncer les essais aux familles et transmettre un message adapté.

Se doter d'un outil puissant d'aide à la décision

Le projet ELIOT initié par BMS et piloté par le Dr Dominique Valteau Couanet et Patricia Blanc consiste à analyser la mise en place de l'outil d'intelligence artificielle WATSON permettant d'analyser et d'interpréter rapidement les données et informations et être une aide au diagnostic pour les médecins.

Accompagner les familles face au changement

Dr Patrick Poirot, association Locomotive (membre UNAPECLE), insiste sur l'importance de la relation de confiance avec le médecin référent.

« Tout part du médecin référent initial. C'est aussi là que sera le contact après, quand il y aura le traitement, c'est aussi là où l'enfant et sa famille vont revenir après les traitements. (...) Ce qui est important pour garder la confiance, c'est la collaboration entre le centre de référence et le centre de pointe qui va accueillir l'enfant. »

Avoir une personne spécialisée dans les centres pour informer et accompagner les familles pourrait faciliter le climat de confiance entre la famille et le médecin référent.

« Le médecin référent doit être formé à ces nouvelles techniques, formé à adresser le malade vers le centre dédié. »

Yves Lévy, Président Directeur Général de l'INSERM, Président d'Aviesan

*« Il y a une révolution totale dans la manière de faire la médecine et les outils et problèmes sont communs au cancer et aux autres maladies. **Il faut se mettre ensemble pour faire avancer les problématiques réglementaires**, préparer la formation des médecins et infirmières et les outils. »*

« Il faut maintenant, entre les responsables des différentes agences recherche-soin comme l'INCa, comme l'INSERM, comme l'ANRS, se poser ensemble la question de

comment nous faisons avancer les politiques publiques sur la base de nos spécificités. »

A l'issue de cette 2^e partie, les axes d'actions sont :

- Suivre la réalisation du projet U-LINK : Créer une base de données centralisant les essais cliniques et faciliter l'accès des familles aux essais cliniques grâce à la prise en charge des frais de transport et d'hébergement.
- Etudier la mise en place de l'outil Watson
- préparer les changements dans la prise en charge des patients (formation des médecins, accompagnement des familles...)
- Avec l'aide de l'INSERM, faire avancer les politiques publiques en se regroupant avec les autres pathologies

Table ronde 3 - Financer plus, collaborer autrement

Catherine Deroche, Présidente du groupe d'Études Cancer au Sénat

Le groupe d'études a été créé l'été dernier suite au dernier colloque sur autorisation exceptionnelle du Président du Sénat Gérard Larcher.

C'est un groupe cancer généraliste, avec un focus particulier sur la pédiatrie.

Les prochains axes de travail vont être l'amélioration des liens avec le groupe d'études à l'Assemblée ainsi qu'un travail sur les freins actuels.

« Face aux innovations de plus en plus pointues et couteuses, si l'on veut ne pas faire perdre de chances et avoir une meilleure couverture et une meilleure égalité, il faudra faire des choix, et définir de nouvelles priorités. »

Madame Faure, Présidente du Groupe d'études cancer à l'Assemblée Nationale, n'a pas pu être présente mais a fait porter le message qu'elle continue son combat, avec les associations, pour trouver des financements à la Recherche. Une deuxième réunion avec le Ministre Thierry Mandon aura lieu prochainement.

Pr Norbert Ifrah, Président de l'INCa

L'INCa a montré notamment avec eSMART et le PAIR pédiatrie que l'on pouvait collaborer ensemble.

« Nous ne sommes qu'au début du chemin et il ne faudrait pas que l'on s'imaginer, parce que l'on est dans la bonne direction, que le chemin est fait. »

« Le besoin de soutien, les chercheurs, les malades, les familles de malades en ont autant besoin. »

« Il faut être vigilant à ce qu'il n'y ait pas de réduction trop forte de budget accordé aux soins, à la recherche. »

« La recherche n'est pas une dépense, c'est un investissement. »

Jean-Christophe Barland, Directeur Général BMS France

« Il faut saluer l'effort croissant des industriels sur l'oncopédiatrie »

Chez BMS, les actions se font sur plusieurs axes :

Des essais thérapeutiques en onco pédiatrie, des partenariats avec les académiques et les centres d'excellence, l'aide à la recherche fondamentale via la Fondation BMS (cette année sur 18 projets, 4 étaient en oncologie pédiatrie).

BMS a aussi pris la décision de mettre à disposition ses incubateurs, c'est ce qui a conduit aux projets U-LINK et ELIOT.

Par ailleurs, **l'une des priorités du groupe cancer du LEEM est l'oncopédiatrie**. La phase de consultation des parties prenantes a démarré, dans le but de constituer une plateforme pour faire bouger les choses.

« La France a un rôle à jouer sur l'oncopédiatrie, dans les familles industrielles aussi. Nous pensons que l'action du LEEM en France pourra aider aussi à influencer les politiques des industriels au niveau européen. »

Franck Dufour, Directeur scientifique, Fondation ARC pour la Recherche, a rappelé la forte orientation pédiatrique prise par la Fondation depuis 2014 avec la création au sein du conseil scientifique, d'un comité ad hoc d'experts spécifiques à l'oncopédiatrie.

L'ARC a poursuivi l'aide au développement de la recherche fondamentale, a financé MAPPYACT (2015) et ESMART (2016).

De manière systématique, pour chaque programme de recherche, l'ARC regarde la pertinence du développement en pédiatrie.

En 2017, la Fondation ARC va cofinancer avec l'INCa et la Ligue contre le cancer, le programme PAIR pédiatrie dont le budget s'élève à 5 millions d'euros.

D'autres projets sont envisagés notamment sur l'aide à l'accès dans les essais cliniques, l'information, l'éthique et l'après cancer.

Marie-Hélène Nguyen, Présidente de la Fédération Enfants Cancers Santé

« C'est dans un esprit généraliste que je voudrais demander à toutes les associations de parents de se regrouper sous l'égide d'une fondation que nous sommes prêts à créer avec elles de manière à booster nos revenus et notre force d'intervention auprès des pouvoirs publics, des décideurs et des médecins. »

Renforcer la mobilisation auprès des institutions européennes

La vidéo de madame Françoise Grossetête, Députée européenne, Vice-Présidente du Groupe PPE, lors des débats sur la résolution européenne a montré la forte détermination de notre députée pour améliorer le Règlement pédiatrique européen et développer des médicaments spécifiques pour les enfants atteints de cancer.

« Alors que la commission doit bientôt procéder à l'évaluation du règlement en vigueur, il est indispensable d'y apporter des améliorations substantielles. »

*« Vas-y, bats-toi, gagne. Ces mots que l'on a retrouvés dans les carnets de Margaux, nous en sommes aujourd'hui les dépositaires, **il nous revient de nous battre et de gagner pour les enfants malades, monsieur de Commissaire je compte vraiment sur vous**, vous devez absolument nous aider à ne pas perdre de temps dans ce domaine. »* Mme F Grossetête, Parlement européen, débat du 14 déc 2016.

Rémy Petitot, collaborateur parlementaire de Mme Grossetête a annoncé le vote de la résolution à la quasi-unanimité, le lendemain des débats.

*« C'est un message politique fort, mais c'est une étape. **Il faut continuer à maintenir la pression sur la Commission européenne et les États membres** »*

Delphine Heenen (Belgique) et Anne Goeres (Luxembourg), représentantes du groupement européen Unite2cure ont présenté les nombreuses actions des associations et ONG pour améliorer la réglementation européenne et supprimer les dérogations actuellement accordées aux industriels leur permettant de ne pas investir dans des médicaments en oncopédiatrie.

Le vote de la résolution par le Parlement européen est une étape majeure.

La prochaine étape est maintenant de répondre à la consultation publique, avant le 20 février 2017. Les associations françaises intéressées peuvent se mettre en contact avec Patricia Blanc.

Il est essentiel de se mobiliser car c'est après la revue des réponses que la Commission émettra un avis sur la modification ou pas du Règlement pédiatrique.

Le Pr Vassal mentionne à ce sujet que le Commissaire européen à la Santé, suite à son intervention le 27 janvier lors de la journée de la SIOPE (société européenne d'oncologie pédiatrique) a tweeté « *children first* » et a encouragé à répondre à la consultation publique.

A l'issue de cette 3^e partie, les axes d'actions sont :

- Définir avec le groupe d'études cancer au Sénat les possibilités de financement
- Continuer à travailler avec les industriels et le LEEM sur les actions à mener en France et en Europe
- Travailler avec les associations et autres acteurs intéressés sur un regroupement possible des financements pour booster la recherche
- Répondre à la consultation européenne sur le règlement pédiatrique
- Continuer notre mobilisation pour améliorer le règlement pédiatrique

Conclusion

Patricia Blanc, Présidente de l'association Imagine for Margo

« Nous avons pu montrer aujourd'hui que les choses avancent, qu'il y a une bonne combinaison des volontés et des actions de la part des uns et des autres. (...)

Il ne faudrait surtout pas penser qu'il faut s'arrêter là et que c'est gagné. Il ne faut surtout pas se relâcher. C'est parce que nous avons réussi à lancer cette dynamique qu'au contraire il faut se mobiliser et qu'il faut continuer à travailler et à collaborer ensemble. Continuons le combat, continuons ensemble pour gagner, pour les enfants. »

Catherine Deroche, Présidente du groupe d'Études Cancer au Sénat

« Maintenant il y a une autre marche à monter, et c'est cette étape nouvelle qu'il faut franchir. »

« Dans les projets qui devront être déployés et surtout les engagements pris il y a ce vrai engagement de mettre la recherche française mais aussi l'accès aux soins au cœur du débat. »

Madame Deroche annonce aussi le lancement à l'initiative du sénateur JF Rapin d'une proposition de don personnel de 1 000€ par sénateurs et députés au profit de la Fondation Gustave Roussy pour développer le projet MAPPYACTs et les séquençages des tumeurs des enfants.

Un grand MERCI à tous les intervenants, participants et bénévoles.